

<p>02698X/02      B02          MICROBIAL CHEM RES INST          25.01.74-JA-010092 (11.08.75)    A61k C07d  <b>Isoflavone derivs - prepd from iritol and 3-benzyloxy-4-methoxyphenyl acetonitrile</b></p>	<p>ZAID 25.01.74          *J5 0101-360</p>	<p>5, 7, 3'-Trihydroxy-6, 4'-dimethoxyisoflavone (I) and 5, 7, 3'-trihydroxy-8, 4'-dimethoxyisoflavone (II) are prepd. by reaction of iritol (III) with 3-benzyloxy-4-methoxyphenyl-acetonitrile (IV) in the presence of Lewis acid catalyst, condensation of resulting 2, 4, 6, 3'-tetrahydroxy-3, 4'-dimethoxydeoxybenzoin (V) with ClCOCO<sub>2</sub>Et, hydrolysis of the resulting mixt. of 5, 7, 3'-trihydroxy-6, 4'-dimethoxy-2-carboethoxyisoflavone (VI) and 5, 7, 3'-trihydroxy-8, 4'-dimethoxy-2-carboethoxyisoflavone (VII), and ecarboxylation. (I) and (II) inhibit catechol-O-methyltransferase.</p>	<p>B6-A1, B12-G1.</p> <div data-bbox="368 459 729 1152"> <p>(I): R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe            (II): R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = H</p> </div> <p>Thus, HCl was introduced to a mixt. of (III) 1.5, (IV) 3.0, and ZnCl<sub>2</sub> 2 g in Et<sub>2</sub>O at room temp. and the reaction product heated in H<sub>2</sub>O 1 hr. to give 50% (V). Stirring 1.5 g (V) in C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N with 3.6 g ClCOCO<sub>2</sub>Et 20 hr. at room temp. to give 519 mg a mixt. of (VI) and (VII). The mixt. (319 mg) in EtOH was refluxed 5% aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10 min. and the reaction product heated 7 min. at 280-310°C and 4 mm Hg to give 290 mg a sublimate giving (I) and (II).</p>
---	--	---	---



特

願

第 号

昭和49年1月25日

特許庁長官殿

1. 発明の名称 新規イソフラボン誘導体  
その製造法

2. 発明者 住所 東京都港区豊玉北4丁目2番地

氏名 橋 本 英 夫 外3名

3. 特許出願人 住所 東京都品川区上大崎3丁目14番23号

名称 財団法人振生協化学研究所

代領者 市 川 純 二

4. 代理人 住所 〒105 東京都港区西新橋1丁目2番9号  
三井物産館内 電話(591)0261番

(2400) 氏名 金 丸 義 男 4名  
49-010092

明 細 書

## 1. 発明の名称

新規イソフラボン誘導体の製造法

## 8. 特許請求の範囲

イレートールと3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニルアセトエトリルをルイス酸触媒の存在下に反応させ2, 4, 6, 3'-アトラヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシベンゾキシベンゾインを生成し、ついでこれにエチルクロルグリセザレートを縮合して5, 7, 3'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシ-2-カルボエトキシイソフラボンと6, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシ-2-カルボエトキシイソフラボンとの混合物を得た後、これら化合物を加水分解ついで脱炭酸させることを特徴とする、5, 7, 3'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシイソフラボンおよび5, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシイソフラボンの製造法。

## 8. 発明の詳細な説明

本発明は全造活性を有する新規化合物の製造法

① 日本国特許庁

## 公開特許公報

① 特開昭 50-101360

③ 公開日 昭50.(1975) 8.11

② 特願昭 49-10092

② 出願日 昭49.(1974) 1.25

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

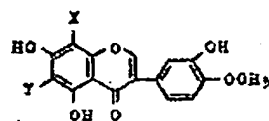
6910 44

7169 44

② 日本分類

16 E21  
30 B0⑤ Int. Cl<sup>2</sup>C07D311/36H  
A61K 31/32

に関するものである。符に下記の一般式(1)式で示される新規化合物5, 7, 3'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物1)および5, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物2)の製造法に関するものである。



(1)

化合物1: X = H, Y = OOH<sub>2</sub>化合物2: X = OOH<sub>2</sub>, Y = H

上記構造式で示されるイソフラボン誘導体は本発明者らが酵母菌培養物を微生物代謝産物中から求めるという一連のスクリーニングの過程においてアクチノマイセス・ロゼオルス(Actinomyces roseolus)の培養液および菌体から見出したものでアテロール-α-メチルトランスフェラーゼ(OMT)を著しく阻害する効果をもつ物質である。

すなわちCOMTの阻害剤は外部より注入されたアドレナリン、ノルアドレナリン等の消失速度を遅らせ、アドレナリン、ノルアドレナリンによる血圧上昇の延長及び増強作用を有する事が報告され、又この阻害剤には内在のカテコールアミン類の減少によつて起るとされているうつ病などの病気の治療剤となる可能性が考えられる。さらに分裂病の病因は種々いわれているがその一つに生体アミンの異常メタル化合物(カテコールアミン、セロトニンのメタル化合物)が脳内に産生することが原因であると云う仮説があり、特に分裂病等における幻覚症状の発現はカテコールアミン類の異常メタル化合物によつて起ると空われている(文献、H.E. Himwich ら、Amines and Schizophrenia, 1967年, Pergamon Press, Oxford)。そこでCOMTの阻害剤は分裂病及びその幻覚症状の治療剤としての可能性が考えられる。またイソフラボン類の抗凝血作用が注目、熟知らによつて報告され(Agr. Biol. Chem. Vol. 32, No. 4, 740~746, 1968)、さらにコレステロールの付着

-3-

があるばかりでなく生体能率も著しく悪いものである。すなわち本発明者らはこの種化合物を入手容易な化合物から有機合成的に製造する方法を確立すべく鋭意検討した結果、ここにかかる生体活性を有する上記イソフラボン化合物の合成法の開発に成功した。

即ち本発明はイレトール(化合物3)と3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニルアセトニトリル(化合物4)とをメイス酸触媒の存在下にフリーデルクラフト反応させ、4, 6, 8'-トリヒドロキシ-5, 4'-ジメトキシベンゾキシベンゾイン(化合物5)を生成し、ついでこれにニチルタールトリオザレートを縮合させ、これと同時に脱水反応を起させることにより5, 7, 8'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシ-2-カルボキシイソフラボン(化合物6)および5, 7, 8'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシ-2-カルボキシイソフラボン(化合物7)の混合物を得た後、ついで該化合物6および7のエステル基を加水分解して5, 7, 8'-トリヒドロ

-5-

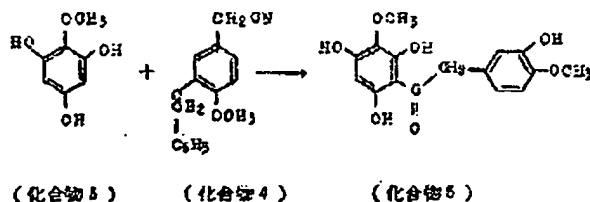
を防ぐ事がモールズ、モローらによつて報告されている(J. W. Moore ら、J. Med. Chem. 10 (2), 154~158, 1967)、また本発明者らは先にドーパ脱炭酸酵素阻害を化合物1および2について検討し、著しい阻害効果があることを確認し、高血圧自然発症ラットに投与した時、その血圧を低下させる事を発見した。これらの事より化合物1および2が高血圧症及び動脈硬化症などの病気の治療剤としての可能性又パーキンソンニスムス症のドーパでの治療に際して補助剤となり得る可能性などが期待される(A. Pletscher: Abstracts, Fourth International Meeting of the International Society for Neurochemistry (Tokyo) 2, 184 (1973); 及び M. D. Muentz ら、同前 p. 109 (1973))。

さらに本発明者らは化合物1がヒスタジン脱炭酸酵素を阻害する事を発見しているがこの事は人の長症及びアレルギー症の治療剤としての可能性も考えられる。しかしながら天然から得られる上記一般式(1)のイソフラボン化合物は生産量に限り

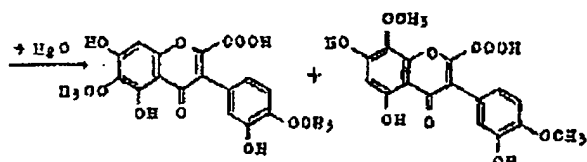
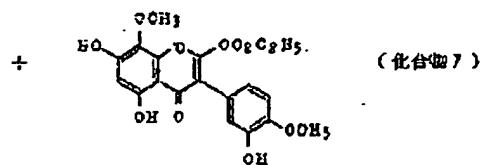
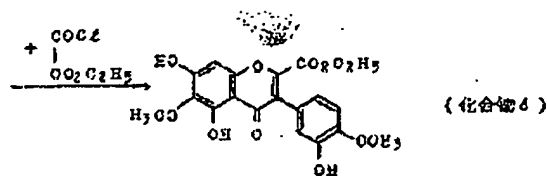
-4-

キシ-6, 4'-ジメトキシ-2-カルボキシイソフラボン(化合物8)および5, 7, 8'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシ-2-カルボキシイソフラボン(化合物9)を生成し、これら化合物8および9を炭酸酸させることを特徴とする新規生体活性イソフラボン化合物、5, 7, 8'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物1)および5, 7, 8'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物2)の製造法を提供するものである。

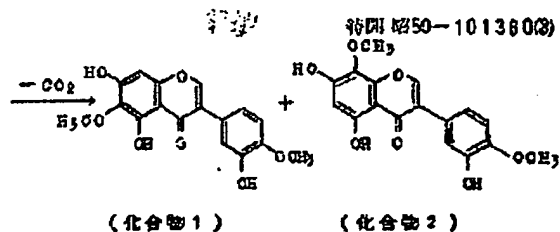
本発明の方法を反応式で示せば次の通りである。



-6-



(化合物9)



本発明の方法の第1工程のフリーデルクラフト反応は通常の反応における条件に依りて常法で実施される。つまりイレートール(化合物3)とフェニルアセトニトリル(化合物4)を通常のフリーデルクラフト反応において用いられる有機溶媒に溶かし、ルイス酸を加えて反応を行なう。有機溶媒としてはエーテル、ベンゼン、トルエンなどが好ましく用いられる。触媒のルイス酸としては金属塩特に塩化亜鉛が好ましく、塩酸存在下にあるいは塩酸ガスを通じながら反応を行なう。反応温度は10~120であるいは溶媒の沸点温度に依つ。反応時間は通常0.5~5時間を経る。出発物質であるニトリル(化合物4)はイレートール(化合物3)に対して過剰好ましくは1~5倍量用

-7-

いられる。反応後はデオキシベンゾイン(化合物5)が通常の有機化学的手法(例えばクロマトグラフィー)によつて分離精製される。ついで第2工程の縮合酸化反応は下記のようにして行なわれる。すなわち第1工程で得られたデオキシベンゾイン(化合物5)をピリジンに溶かしエチルグリオキサレート( $\text{ClCOOOC}_2\text{H}_5$ )と反応させる。反応はかくはん下に10~30時間行なう。反応温度は10~100℃好ましくは20~40℃で行なう。エチルグリオキサレートはデオキシベンゾイン(化合物5)に対して過剰に好ましくは2~3倍量用いられる。反応後は通常の有機化学的処理を経てすなわちクロマトグラフィーにて縮合酸化生成物6および7が単離精製される。

本発明の方法の第3工程は第2工程で得られたイソフラボンカルボン酸エチルエステル(化合物6および7)を混合物のまま加水分解ついで加熱脱炭酸することからなつてゐる。エステル(化合物6および7)の加水分解は通常の方法に従ひ適宜実施される。本発明方法においては希アルカリ

-8-

水溶液を用いて反応系が均一系となるようにアルコール、アセトンなどが好ましく用いられる。反応温度は10~100℃で反応速度を促進するためおよび生成物が安定なことから加熱下に反応を実施することが好ましい。かくしてほぼ定量的に加水分解されて遊離カルボン酸の形の化合物8および9の混合物が得られるが、この段階で分離精製することなく次の脱炭酸を行なう。この脱炭酸はカルボン酸化合物8および9の混合物を減圧下に高温で加熱処理することにより行ひのが好ましい脱炭酸温度は200~400℃好ましくは250~350℃である。反応時間は生成物の安定性から短時間で処理することが好ましく、通常5~30分である。またこの脱炭酸工程では通常の脱炭酸触媒例えばハロゲン化銅などを適宜用いて行なうこともできる。かくして得られた生成物は昇華した状態であるがこれをクロマトグラフィーの手法により分離精製され、本発明の目的の新規イソフラボン化合物1および2が採取される。かくして得られた合成イソフラボンとしての化合物1および

-9-

-551-

-10-

2は天然から得られたものと同一の生理活性を有している。以下実施例について説明する。

#### 実施例1

(a) 2, 4, 6, 5-テトラヒドロキシ-3, 4'-ジメトキデオキシベンゾイン(化合物3)の合成

イネトール(化合物3) 1.5g, ニトリル(化合物4) 3.0gを乾燥エチルエーテル50mlに溶かし、塩化亜鉛2gを加え100mlナス型フラスコ中、室温で攪拌しつつ塩酸ガスを吹き込む。エーテル層を除き暗赤色の下層を乾燥エーテルで数回洗剤する。その後水100mlを加え室温で1時間加熱し、冷却する。これをエチルエーテル(100ml×5)で抽出する。このエーテル溶液を水洗、乾燥後エーテルを留去すると残渣の収量2.5gが得られる。これをMerk, Kieselgel 60(120~280メッシュ)を充填剤としてカラムクロマトグラフィーによって分離精製した。酢酸溶液としてエーテルを用い、最初の200mlからは未知混合物600mgを得る。次の500mlからは薄層クロマトグラフィー上で単一のスポット

-11-

(120~280メッシュ)を充填剤としてカラムクロマトグラフィーを行った。(溶媒はエーテル/ベンゼン/酢酸1/4/0.1を2ml用いた。)

最初の680mlからは、三つの未知化合物の混合物を210mg、次の500mlから薄層上で単一のスポットを示す加状物質519mgを得た。これは、次に示すNMRデータより2-カルボエトキシイソフラボン異性体の化合物6と7の混合物である事がわかった。

NMR

(溶媒DMSO-D<sub>6</sub> TMS内部標準)

2-カルボエトキシのメチル、9.00が中央のc(J=8Hz)

2-カルボエトキシのメチル、9.02が中央のc(J=8Hz)

面積比は(9.00)1:(9.02)2である。

(b) 5, 7, 8-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物1)ならびに5, 7, 8-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物2)の合成。

特開昭50-101360(4)

を示す加状物質として所期化合物を1.6gを得た。

収率50% (イネトール換算)

NMRスペクトル(溶媒, CDCl<sub>3</sub>とアセトン, TMS内部標準)

6.26, 8, 8H(-OCH<sub>3</sub>)

6.16, 8, 8H(-OCH<sub>3</sub>)

4.88, 2, 1H(O-5, 8)

3.10~5.33m, 3H(C-2', 8', 6'H)

(c) 5, 7, 8-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシ-2-カルボエトキシイソフラボン(化合物6)ならびに5, 7, 8-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシ-2-カルボエトキシイソフラボン(化合物7)の合成

前記の(1)工程で得たデオキシベンゾイン(化合物5) 1.5g, エチルクロログリオキサレート3.6gをピリジン20mlに溶かし、攪拌しつつ室温で20時間放置する。その後酢酸エチル100mlを加え溶液を分液漏斗に移し、5分塩酸水溶液、水で順次洗浄し、芒硝で乾燥後溶液を留去すると残渣1.6gを得る。これをMerk, Kieselgel 60

-12-

前記の(1)工程で得た2-カルボエトキシイソフラボン(化合物6及び7)の混合物319mgを、5%-硫酸ナトリウム水溶液9mlとエチルアルコール10mlに溶かし50mlナス型フラスコ中で、攪拌しつつ10分間加熱遠隔する。冷却後溶液を濃塩酸で中和し酢酸エチル50mlを加え分液漏斗へ移し溶液を水洗する。芒硝乾燥後溶液を留去して褐色の残渣300mgを得る。これはカルボン酸(6)と(7)の混合物である。これを更に精製せず昇華装置へ移し減圧下(4mmHg)280°~310°で脱炭酸する。反応終了まで7分間を要する。昇華物290mgをWakogel B-5Fによる薄層クロマトグラフィーで分離精製した。

展開溶媒としてCHCl<sub>3</sub>/MeOH, 100/1の混合溶液を用い、4回展開して下記の2つの生成物を得た。極性の低い生成物は化合物(1), mp. 175°~177°である。

アセトン、ロ-ヘキサンより再結晶して黄色の結晶11mgが得られた。

これらのUV, IR, NMR, 質量の各スペクトルが

-13-

-552-

-14-

ータならびに mp. は天然の 5, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシイソフラゴンのそれ等と一致する。

極性の高い生成物は化合物(2) mp. 199°~200°である。ベンゼンより再結晶して黄色い結晶 28 mg が得られた。これの UV, IR, NMR, 質量のスペクトルならびに mp. は天然の 5, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシイソフラゴンのそれ等と一致した。

未変カルボン酸混合物が 140 mg 回収された。

特開 昭50-101360(5)

# 5. 添附書類の目録

(1) 明 明 書	1 通
(2) 図 面	1 通
(3) 委 任 状	1 通
(4) 願 書 副 本	1 通

# 6. 前記以外の発明者、代理人

## (1) 発 明 者

住 所 北海道札幌市東区真駒内曙町1丁目1番  
 氏 名 杉 野 自 彦  
 住 所 北海道札幌市中央区北2条西20丁目2番地  
 氏 名 正 榮  
 住 所 東京都品川区東五反田5丁目1番11号  
 ニューフジマンション701A  
 氏 名 竹 内 弘 典

## (2) 代 理 人

住 所 東京都港区西新橋1丁目2番9号  
 三井物産館内

氏 名 朝 内 忠 夫  
 同 所 八 木 恒 茂  
 同 所 浜 野 孝 雄  
 同 所 森 田 哲 二

昭 56 4. 14 発行

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 49 年特許第 10092 号 (特開昭  
50-101360 号 昭和 50 年 2 月 11 日  
発行公開特許公報 50-1014 号掲載) につ  
いては特許法第17条の2の規定による補正があっ  
たので下記のとおり掲載する。

Int.Cl.	特許 証書	庁内整理番号
C07D311/36		7169 4C
11 A61K 31/35		6408 4C

手続補正書 (自発)

昭和 56 年 2 月 22 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和 49 年特許第 10092 号

2. 発明の名義

新規インフラポン誘導体の製造法

3. 補正をする者

手続上の補正 特許代理人

住 所 東京都品川区上大崎3丁目24番23号

名 義 財団法人免疫物化学研究会

4. 代 理 人

〒105 住 所 東京都港区西新橋1丁目1番15号  
物産ビル別館 電話 (361) 0261

(6645) 氏 名 八 木 田 茂

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書第2頁下から第2行の「メタルラ  
ンスフェラーゼ」を「メタルトランスフェ  
ラーゼ」と補正する。
- (2) 同書第3頁第14行の「HE」を「H.B」と  
補正する。
- (3) 同書第10頁第10行～11行の「好まし  
い」を「好ましい。」と補正する。
- (4) 同書第12頁第5行の「6.20」を「  
6.20」と補正する。
- (5) 同書第13頁第2行の「行つた」を「行  
った」と補正する。
- (6) 同書第13頁第11行の「品数」を「品数」  
と補正する。
- (7) 同書第13頁第12行の「9.00」を「  
9.00」と補正する。